

⑨ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑩ Offenlegungsschrift

⑪ DE 3302123 A1

⑤ Int. Cl. 3:

C07C 49/84

A 61 K 7/42

⑦1 Anmelder:

Haarmann & Reimer GmbH, 3450 Holzminden, DE

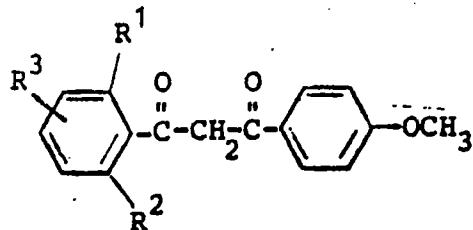
⑦2 Erfinder:

Hopp, Rudolf, Dr.; Finkelmeier, Horst, Dr., 3450
Holzminden, DE; Langner, Roland, 3454 Bevern, DE

Behördeneigentum

⑥ Neue Dibenzol-methan-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

Die neuen Dibenzoyl-methan-Derivate der Formel



in der

R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und

R² Methyl oder Ethyl bedeutet und

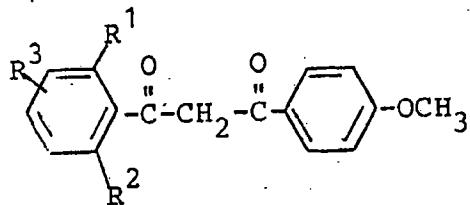
R³ für einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest steht,

• können durch Umsetzung von Acetophenon-Derivaten mit einem Anissäureester oder durch Umsetzung eines substituierten Benzoesäureesters mit p-Methoxy-acetophenon hergestellt werden. Die Verbindungen können in Lichtschutzmitteln verwendet werden.

- 16 -

Patentansprüche

1. Dibenzoyl-methan-Derivate der Formel



in der

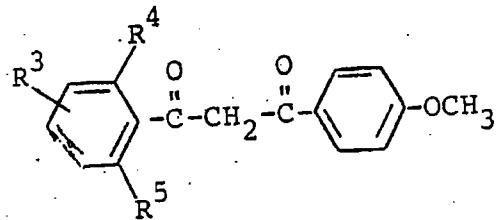
5 R^1 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und

10 R^2 Methyl oder Ethyl bedeutet und

15 R^3 für einen niederen geradkettigen oder ver-
zweigten Alkylrest steht.

2. Dibenzoyl-methan-Derivate nach Anspruch 1 der For-
mel

10



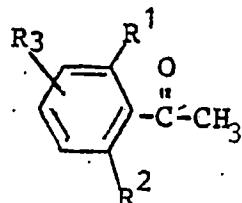
in der

15 R^3 für einen niederen geradkettigen oder ver-
zweigten Alkylrest steht,

R^4 Wasserstoff oder Methyl und

R^5 Methyl bedeutet.

3. Verfahren zur Herstellung von Dibenzoyl-methan-Derivaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 daß man Alkyl-substituierte Acetophenon-Derivate
 5 der Formel



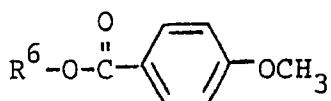
in der

R^1 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und

10 R^2 Methyl oder Ethyl bedeutet und

R^3 für einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest steht,

mit einem Anissäureester der Formel

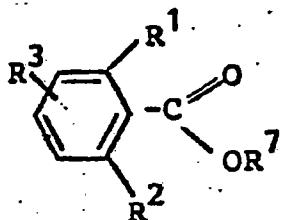


15 in der

R^6 für einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest steht,

in Gegenwart einer Base umsetzt.

4. Verfahren zur Herstellung von Dibenzoyl-methan-Derivaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Alkyl-substituierte Benzoesäureester der Formel



5
in der

R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und

R² Methyl oder Ethyl bedeutet,

10 R³ für einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest steht und

R⁷ für einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest steht,

mit p-Methoxy-acetophenon in Gegenwart einer Base umsetzt.

- 15 5. Lichtschutzmittel, enthaltend Dibenzoyl-methan-Derivate nach Anspruch 1.

6. Lichtschutzmittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 bis 6 Gew.-% eines Dibenzoyl-methan-Derivats, bezogen auf die kosmetische Grundlage, enthält.

20

3302123

- 19 -

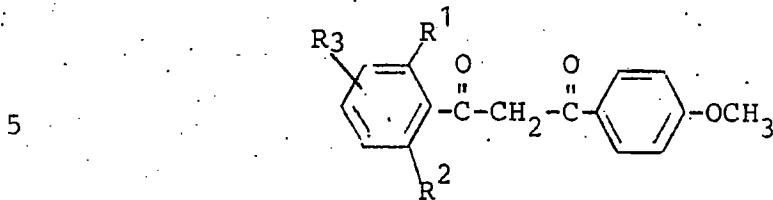
4

7. Verwendung von Dibenzoyl-methan-Derivaten nach Anspruch 1 in Lichtschutzmitteln zum Schutz der Haut vor UV-Strahlen.
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß Dibenzoylmethan-Derivate in kosmetischen Präparaten enthalten sind.

Neue Dibenzoyl-methan-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Dibenzoyl-methan-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Lichtschutzmitteln.

Es wurden neue Dibenzoyl-methan-Derivate der Formel



in der

R^1 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und

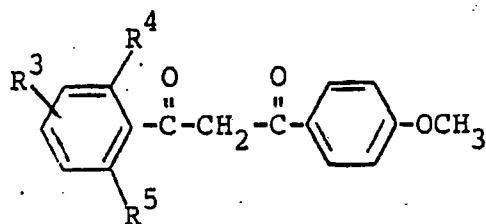
R^2 Methyl oder Ethyl bedeutet und

R^3 für einen niederen geradkettigen oder verzweigten
10 Alkylrest steht,

gefunden.

Der niedere geradkettige oder verzweigte Alkylrest enthält im allgemeinen 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome. Beispielsweise seien die folgenden niederen Alkylreste genannt:
 5 Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl und Isohexyl.

Bevorzugte neue Dibenzoyl-methan-Derivate sind Verbindungen der Formel



in der ..

10 R³ die oben genannte Bedeutung hat,

R⁴ Wasserstoff oder Methyl und

R⁵ Methyl bedeutet.

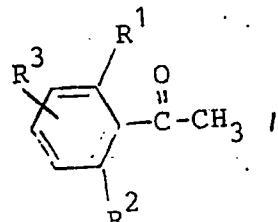
Im einzelnen seien die folgenden neuen Dibenzoyl-methan-Derivate genannt: 2-Methyl-5-isopropyl-4'-methoxy-dibenzoyl-methan, 2-Methyl-5-tert.-butyl-4'-methoxy-dibenzoyl-methan,
 15 2,6-Dimethyl-4-tert.-butyl-4'-methoxy-dibenzoyl-methan, 2,4-Dimethyl-4'-methoxy-dibenzoyl-methan.

Im besonderem bevorzugt wird das 2,4-Dimethyl-4'-methoxy-dibenzoyl-methan.

- 3 -

7

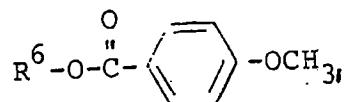
Die neuen Dibenzoyl-methan-Derivate können hergestellt werden, indem man alkylsubstituierte Acetophenon-Derivate der Formel



in der
5

R¹, R² und R³ die oben genannte Bedeutung haben,

mit einem Anissäureester der Formel



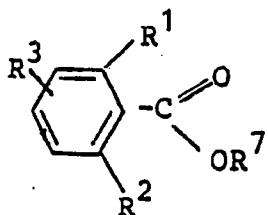
in der

10 R⁶ für einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest steht,

in Gegenwart einer Base umsetzt.

Es ist auch möglich, die neuen Dibenzoyl-methan-Derivate herzustellen, indem man alkylsubstituierte Benzoësäure-15 ester der Formel

- 4 -
8



in der

R¹, R² und R³ die oben genannte Bedeutung haben, und
für einen niederen geradkettigen oder
verzweigten Alkylrest steht

5.

mit p-Methoxy-acetophenon in Gegenwart einer Base umsetzt.

Basen für die beiden erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren sind im wesentlichen starke Basen wie Alkali-alkoholate, wie Natrium- oder Kalium-methylat oder -ethylat, 10 Alkalihydride, wie Natrium- oder Kaliumhydrid, oder Alkali-amide wie Natrium- oder Kaliumamid.

Die Umsetzungen werden im allgemeinen in einem polaren Lösungsmittel durchgeführt, das sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändert. Als Lösungsmittel seien beispielweise genannt:
15 Toluol, Benzol, Xylol, Diisopropylether.

Die beiden erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren werden im allgemeinen im Temperaturbereich von 60 bis 140°C, bevorzugt von 80 bis 120°C und bei Normaldruck durchgeführt.

- 5 -

9

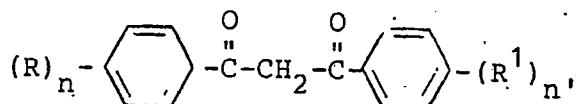
Im allgemeinen stellt man die neuen Dibenzoyl-methan-Derivate her, indem man die Base in einem Teil des Lösungsmittels auf die Reaktionstemperatur erwärmt und die Lösung der beiden Reaktanten im wesentlichen 5 Lösungsmittel über einen längeren Zeitraum zutropft.

Die erfindungsgemäßen Dibenzoyl-methan-Derivate liegen überwiegend in der Enolform vor. Die erfindungsgemäßen Dibenzoyl-methan-Derivate können vorteilhaft als Wirkstoff in Lichtschutzmittel verwendet werden. Sie absorbieren die ultraviolette Strahlung der Sonne im sogenannten UV-A-Bereich (320 bis 400 nm). Die UV-A-Strahlung hat eine nachteilige Wirkung auf die menschliche Haut, da sie 10 krankhafte Veränderungen der Haut, wie z.B. Lichtdermatosen hervorrufen kann und die Alterung der Haut beschleunigt.

15 Die Erfindung betrifft deshalb auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Dibenzoyl-methane in Lichtschutzmitteln.

Die Verwendung bestimmter Dibenzoyl-methan-Derivate zum Schutz der Haut gegen UV-A-Strahlung ist bekannt. So beschreibt die DE-OS 25 44 180 Alkyl-dibenzoyl-methane der 20 Formel

- 40



in der

R und R¹ Alkylgruppen darstellen und

n für 0 bis 3 und

5 n' für 1 bis 3 steht.

Die Absorptionsmaxima dieser Filtersubstanzen liegen je nach Substitutionstyp zwischen 330 und 350 nm.

In der DE-OS 29 45 125 wird das 4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoyl-methan beschrieben, dessen Absorptionsmaximum bei 355 nm liegt.

Gegenüber den in der DE-OS 25 44 180 beschriebenen Di-benzoyl-methanen haben die neuen erfindungsgemäßen Di-benzoyl-methan-Derivate den überraschenden Vorteil eines deutlich höheren molaren Extinktionskoeffizienten. So hat beispielsweise das erfindungsgemäße 2,4-Dimethyl-4-methoxy-dibenzoyl-methan einen molaren Extinktionskoeffizienten von 30.800, während die strukturell ähnliche Verbindung der DE-OS 25 44 180, das 2,4-Dimethyl-dibenzoyl-methan, lediglich einen molaren Extinktionskoeffizienten von 24.200 aufweist.

Gegenüber dem 4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoyl-methan der DE-OS 29 45 125 haben die erfindungsgemäßen Dibenzoyl-methane den Vorteil, daß ihr Absorptionsmaximum im kurzwelligeren Bereich liegt (zwischen 330 und 345 nm), so daß insbesondere die gefährlichere und energiereichere kurzwellige UV-A-Strahlung absorbiert wird. Außerdem zeigen die erfindungsgemäßen Dibenzoyl-methan-Derivate überraschenderweise eine bessere Ölöslichkeit als das 4-tert.-Butyl-4-methoxy-dibenzoyl-methan und lassen sich besser in die für Sonnenschutzmittel üblichen kosmetischen Grundlagen einarbeiten. Die Licht- und Thermo-stabilität sowie die Hautverträglichkeit der erfindungsgemäßen Dibenzoyl-methan-Derivate sind nahezu ausgezeichnet. Die erfindungsgemäßen Dibenzoyl-methan-Derivate sind farblos und geruchlos.

Die Erfindung betrifft daher auch Lichtschutzmittel, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie die erfindungsgemäßen Dibenzoyl-methan-Derivate enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Lichtschutzmittel kann beispielsweise durch Einarbeitung der erfindungsgemäßen Dibenzoyl-methan-Derivate in eine für Lichtschutzmittel übliche kosmetische Grundlage erfolgen. Die Einarbeitung erfolgt durch übliche Verteilungsmethoden wie beispielsweise Rühren oder Homogenisieren. Übliche kosmetische Grundlagen sind z.B. Cremes, Lotions, Salben, Lösungen, Sprays und Milche (G.H. Nowak, "Die kosmetischen Präparate", 2. Aufl., 1975).

Cremes für die erfindungsgemäßen Lichtschutzmittel sind beispielsweise Emulsionen des Typs Wasser in Öl und Öl in Wasser.

5 Lotionen für die erfindungsgemäßen Lichtschutzmittel sind beispielsweise alkoholisch-wässrige Öl- und Alkohol-Mischungen.

Salben für die erfindungsgemäßen Lichtschutzmittel sind beispielsweise pharmazeutische Cremes.

10 Lösungen für die erfindungsgemäßen Lichtschutzmittel sind beispielsweise Lösungen des Filters in kosmetischen Lösungsmitteln wie Ölen und Alkoholen.

Sprays für die erfindungsgemäßen Lichtschutzmittel sind beispielsweise Lösungen in Verbindung mit einem Treibgas.

15 Milche für die erfindungsgemäßen Lichtschutzmittel sind flüssige stabile Emulsionen des Typs Wasser in Öl und Öl in Wasser.

Der Gehalt der erfindungsgemäßen Dibenzoyl-methan-Derivate in Lichtschutzmitteln beträgt in Abhängigkeit von der kosmetischen Grundlage 1 bis 6 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 20 5 Gew.-%, bezogen auf die kosmetische Grundlage.

Für spezielle Verwendungen, z.B. medizinische Präparate, sind selbstverständlich auch höhere Dosierungen möglich.

- Im allgemeinen ist es vorteilhaft, in einem Lichtschutzmittel, das ein UV-A-Filter enthält, zusätzlich eine Filtersubstanz für den UV-B-Bereich (290 bis 320 nm) zu verwenden. Als übliche UV-B-Filter seien beispielsweise die in der DE-OS 29 45 125 (Seite 4 unten bis Seite 5 unten) aufgezählten Verbindungen genannt. Besonders bevorzugt kombiniert man die neuen Dibenzoyl-methan-Derivate mit UV-B-Filtersubstanzen wie p-Methoxy-zimtsäure-(2-ethyl-hexyl)-ester oder p-Methoxy-zimtsäure-isoamylester.
- 10 Im allgemeinen beträgt in den erfindungsgemäßen Lichtschutzmitteln das Verhältnis der erfindungsgemäßen Dibenzoyl-methan-Derivaten zu den UV-B-Filtern 1 : 3 bis 2 : 1.

- 14 -
14

Beispiel 1

Zu einer gerührten Suspension von 36 g (1,5 Mol) Natriumhydrid in 180 g trockenem Toluol tropft man bei 100°C unter Stickstoff innerhalb von 3 h eine Lösung von 148 g 2,4-Dimethyl-acetophenon (1,0 Mol) und 332 g Anissäuremethylester (2,0 Mol) in 180 g Toluol. Während der Dosierung entweicht Wasserstoff, und das Reaktionsgemisch wird dickflüssig. Nach beendeter Zugabe röhrt man noch 3 h bei 100°C nach, kühlt dann auf Raumtemperatur ab und gibt 400 ml Wasser, 170 g konzentrierte Salzsäure und 800 ml Ethylacetat zu. Man filtriert die unlöslichen Bestandteile ab und trennt vom Filtrat die wässrige Phase ab. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, vom Ethylacetat befreit und zur Wiedergewinnung des überschüssigen Anissäuremethylesters im Vakuum andestilliert. Man erhält 138 g nicht umgesetzten Anissäuremethylester. Der Rückstand wird aus einem Gemisch aus Isopropanol und Toluol umkristallisiert. Man erhält 198 g (70,2 % d.Th.) 2,4-Dimethyl-4'-methoxy-dibenzoyl-methan.

Fp = 48°C, UV-Spektrum: max = 345 nm, E (1 %, 1 cm) = 1090

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man aus 2,4-Diethyl-acetophenon und Anissäuremethylester in Gegenwart von Natriumhydrid das 2,4-Diethyl-4'-methoxy-dibenzoyl-methan. Fp = 38°C, UV-Spektrum: max = 344 nm, E (1 %, 1 cm) = 1020

Beispiel 3

Analog Beispiel 1 erhält man aus 2,6-Dimethyl-4-tert.-butyl-acetophenon und Anissäuremethylester das 2,6-Dimethyl-4-tert.-butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan.
5 Fp = 108°C, UV-Spektrum: max = 333 nm E (1 %, 1 cm) = 850

Beispiel 4

Analog Beispiel 1 erhält man aus 2-Methyl-5-isopropyl-acetophenon und Anissäuremethylester in Gegenwart von Natriumhydrid das 2-Methyl-5-isopropyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan.
10 Fp = 74°C, UV-Spektrum: max = 343 nm, E (1 %, 1 cm) = 980

Beispiel 5

Analog Beispiel 1 erhält man aus 2-Methyl-5-tert.-butyl-acetophenon und Anissäuremethylester in Gegenwart von Natriumhydrid das 2-Methyl-5-tert.-butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan als viskoses Öl, das durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt wird.
15 UV-Spektrum: max = 345 nm, E (1 %, 1 cm) = 760

Beispiel 6

Analog Beispiel 1 erhält man aus 2,5-Dimethyl-acetophenon und Anissäuremethylester in Gegenwart von Natriumhydrid das 2,5-Dimethyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan.
20 Fp = 87°C, UV-Spektrum: max = 342 nm, E (1 %, 1 cm) = 1010

- 12 -

16

Sonnenschutzmilch (Emulsionstyp O/W)

- A. 3,50 % Emulgator Mono-Di- u. Tri-(alkyltetraglykol-
ether) o-Phosphorsäureester.
- 1,50 % Emulgator Stearinsäurepolyglycerinester-
oxethylat
- 5 0,80 % Cetylalkohol
- 3,00 % Paraffinöl perliquidum
- 5,00 % Isopropylmyristat
- 4,50 % p-Methoxy-zimtsäure- (2-ethylhexyl)-
10 ester
- 2,50 % 2-Methyl-5-tert.-butyl-4'-methoxy-dibenzoyl-
methan
- 0,05 % p-Hydroxybenzoësäurepropylester
- B. 73,80 % Wasser dest.
- 15 0,15 % p-Hydroxybenzoësäuremethylester
- 3,00 % Sorbitol 70 %ige wäßrige Lösung
- 0,20 % Imidazolidinylharnstoffderivat
- 0,30 % Carboxy-Vinyl-Polymerisat
- 1,20 % Natriumhydroxid, 10 %ige Lösung
- 20 0,50 % Parfümöl

Herstellungsvorschrift:

Teil A: Bestandteile zusammengeben und auf 80 - 85°C
bis zu einer klaren Schmelze erhitzen.

Teil B: Carboxy-Vinyl-Polymerisat im Wasser klumpenfrei
25 dispergieren. Dann Sorbitol, p-Hydroxybenzoë-
säuremethylester und Imidazolidinylharnstoff-

5 derivat zugeben und auf 90°C erhitzen. An-
schließend mit Natriumhydroxid neutralisieren und
Teil B in Teil A einröhren. Dann die Emulsion
auf 40°C abrühren, das Parfümöl zugeben und
weiter auf Raumtemperatur abröhren.

Sonnenschutzöl-Lotion

10 43,50 % Polyoxypropylen-(15)-stearylether
11,00 % Isopropylmyristat
6,00 % p-Methoxyzimtsäure-(2-ethyl-hexyl-
ester
3,00 % 2-Methyl-5-isopropyl-4'-methoxy-
dibenzoylmethan
35,00 % Ethylalkohol 96 Vol.-% vergällt
1,00 % Lanolin flüssig
0,50 % Parfümöl

15 Herstellungsvorschrift:

20 2-Methyl-5-isopropyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan in der
Mischung aus Polyoxypropylen-(15)-stearylether, Isopro-
pylmyristat und s.o. unter leichtem Erwärmen lösen
(40-50°C). Dann die restlichen Bestandteile der
Reihenfolge nach einröhren.

Sonnenschutzöl

25 15,00 % Isopropylmyristat
20,00 % Kokosöl, raffiniert
6,00 % p-Methoxy-zimtsäure-isoamyl-
ester

- 14 -

A8

4,00 % 2,4-Dimethyl-4'-methoxy-dibenzoyl-methan
 53,50 % Paraffinöl perliquidum
 1,00 % Lanolin flüssig
 0,50 % Parfümöl
 5

Herstellungsvorschrift:

2,4-Dimethyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan in der Mischung aus Isopropylmyristat, Kokosöl und s.o. unter leichtem Erwärmen (40-50°C) lösen. Dann die restlichen Bestandteile der Reihenfolge nach einröhren.
 10

Sonnenschutzcreme (Emulsionstyp W/O)

A. 20,00 % Kombination nichtionogener Fettsäureester mehrwertiger Alkohole mit Wachsen und gereinigten, gesättigten Kohlenwasserstoffen
 15 4,00 % p-Methoxy-zimtsäure-isoamyl-ester
 4,00 % Paraffinöl perliquidum
 3,00 % Ölsäuredecylester
 4,00 % 2,4-Diethyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan
 0,15 % p-Hydroxybenzoësäurepropylester
 20 B. 58,30 % Wasser dest.
 0,15 % p-Hydroxybenzoësäuremethylester
 0,20 % Imidizolidinylharnstoffderivat
 0,50 % Magnesiumsulfat . 7 H₂O
 5,00 % Sorbitol, 70 %ige wäßrige Lösung
 25 0,70 % Parfümöl

Herstellungsvorschrift:

Teil A: Bestandteile zusammengeben und auf 85°C erhitzen.

Teil B: Die Wasserphase auf 90°C erhitzen und dann in Teil A einröhren. Bei einer Emulsionstemperatur von 40°C wird das Parfümöl der Emulsion zugegeben.
5.

Anschließend wird mittels Kolloidmühle oder Walzenstuhl homogenisiert.